



**Une cause rare de maladie kystique pulmonaire :  
maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobuline.  
[An unusual cause of cystic lung disease: Light chain  
deposition disease].**

Régis Luraine, Laurent Sohier, Mallorie Kerjouan, Benoit Desrues, Philippe  
Delaval, Stéphane Jouneau

► **To cite this version:**

Régis Luraine, Laurent Sohier, Mallorie Kerjouan, Benoit Desrues, Philippe Delaval, et al.. Une cause rare de maladie kystique pulmonaire : maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobuline. [An unusual cause of cystic lung disease: Light chain deposition disease].. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2013, 30 (7), pp.567-71. 10.1016/j.rmr.2013.02.003 . hal-00873356

**HAL Id: hal-00873356**

**<https://hal.science/hal-00873356>**

Submitted on 10 Dec 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# **Une cause rare de maladie kystique pulmonaire : maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobuline**

Régis Luraine<sup>1</sup>, Laurent Sohier<sup>2</sup>, Mallorie Kerjouan<sup>1</sup>, Benoît Desrues<sup>1</sup>, Philippe Delaval<sup>1,3</sup>,  
Stéphane Jouneau<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, Rennes, France.

<sup>2</sup>Service de pneumologie, centre hospitalier Bretagne sud, Lorient, France.

<sup>3</sup>IRSET UMR 1085, université de Rennes 1, Rennes, France.

## **Auteur correspondant :**

Stéphane Jouneau

Service de pneumologie, hôpital Pontchaillou, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes Cedex  
9, France

Téléphone : 02.99.28.24.78

Télécopie : 02.99.28.24.80

Adresse électronique : [stephane.jouneau@chu-rennes.fr](mailto:stephane.jouneau@chu-rennes.fr)

## **Résumé (188 mots)**

**Introduction** La maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines est une entité clinique rare caractérisée par des dépôts systémiques de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. L'atteinte rénale est quasiment constante tandis que les manifestations pulmonaires à type de lésions soit nodulaires soit diffuses, et notamment kystiques, sont exceptionnelles.

**Observation** Nous rapportons l'observation d'un patient non-fumeur, âgé de 60 ans qui présentait un tableau d'insuffisance respiratoire chronique liée à une pneumopathie interstitielle diffuse caractérisée par des lésions kystiques destructrices à prédominance apicale. Le diagnostic de maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines à expression pulmonaire kystique a pu être porté lors de la biopsie pulmonaire chirurgicale. L'atteinte extra-pulmonaire se limitait à une infiltration des glandes salivaires. L'évolution malgré douze cures de chimiothérapie a été défavorable sur le plan fonctionnel et radiographique.

**Conclusion** Cette observation est le quatrième cas décrit de maladie kystique pulmonaire diffuse lié à des dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales. Elle souligne la nécessité d'un bilan étiologique exhaustif afin de ne pas méconnaître cette cause rare de maladie kystique qui semblerait être liée à une lymphoprolifération primitivement pulmonaire. Le seul traitement reconnu efficace est la transplantation pulmonaire.

**Mots-clé :** maladie à dépôts de chaînes légères, kystes pulmonaires, immunoglobulines Kappa, non-amyloïde, pneumopathie infiltrante diffuse.

## **An unusual cystic lung disease: light chain deposition disease**

### **Abstract (158 words)**

**introduction** Light chain deposition disease is a rare clinical entity characterized by deposition of monoclonal immunoglobulin light chains in organs. Kidneys are almost always affected while lung manifestations including nodular or diffuse disease, especially cystic lesions, are unusual.

**Case report** We report the case of a 60-year-old man with a diffuse infiltrative lung disease characterized by numerous apical cysts. The diagnosis of cystic lung light chain deposition disease was obtained by surgical lung biopsy. Light chain deposits in salivary glands were the only extra-pulmonary manifestation. Despite twelve chemotherapy cycles, the lung function worsens.

**Conclusion** This is the fourth case describing a cystic lung light chain deposition disease in literature. It highlights the need for comprehensive investigations not to miss this rare cause of cystic lung disease which appears to be related to a primary pulmonary lymphoproliferation disorder. It seems that lung transplantation is the best treatment for this disease.

**Key-words:** Light chain deposition disease; cystic lung disease; Kappa-immunoglobulin light chain; non-amyloid; infiltrative lung disease.

## **Introduction**

La maladie à dépôts de chaînes légères est une entité rare s'intégrant dans les MDNACLI (maladie de dépôts non-amyloïdes de chaînes légères d'immunoglobulines) décrite pour la première fois en 1976 par Randall et caractérisée par des dépôts systémiques de chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales revêtant des caractéristiques histologiques pathognomoniques. L'atteinte rénale est quasiment constante. Ces dépôts envahissent de façon moins fréquente le cœur et le foie tandis que l'atteinte pulmonaire est exceptionnelle qu'elle soit nodulaire ou diffuse. Nous rapportons le cas d'une maladie kystique pulmonaire diffuse responsable d'une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une maladie à dépôts de chaînes légères d'immunoglobuline Kappa sans atteinte viscérale associée, en dehors d'une infiltration des glandes salivaires.

## **Observation**

En août 2004, un patient de 60 ans consultait pour une dyspnée d'aggravation progressive stade II de la NYHA, associée à une toux sèche, des crachats hémoptoïques et une asthénie modérée. Il ne présentait pas de symptomatologie extra-respiratoire avec notamment l'absence d'éruption cutanée, d'arthralgie ou de syndrome sec. Il n'avait pas d'antécédents personnels ou familiaux notables. Il n'a jamais fumé et travaillait en pisciculture (pas d'exposition professionnelle ou à d'éventuels aérocontaminants). L'examen physique était normal hormis une saturation en oxygène en air ambiant à 93%. La radiographie thoracique de face mettait en évidence un aspect de pneumopathie infiltrante diffuse avec des condensations prédominantes dans les régions supérieures et une micronodulation (Fig. 1A). Sur le plan gazométrique, la PaO<sub>2</sub> était à 61mmHg en air ambiant avec une normocapnie. Sur le plan biologique, était noté un syndrome inflammatoire (CRP=50 mg/L; VS=102 mm à H1). La biologie standard (numération-formule sanguine, ionogramme sanguin et fonction rénale,

bilan hépatique) était normale, la protéinurie est à 0,14 g/24h. L'électrophorèse des protéines sériques documentait une augmentation polyclonale des gammaglobulines avec dosages pondéraux normaux. Les sérologies poumons de fermiers, poumons d'éleveurs d'oiseaux, aspergillaire et VIH étaient négatives. Le bilan immunologique (anticorps antinucléaire et anti-cytoplasme des polynucléaires, complément) était normal. La tomodensitométrie thoracique confirmait des condensations péri-hilaires, des kystes sous-pleuraux apicaux et quelques lignes septales (Fig. 1B et 1C). L'endoscopie bronchique était macroscopiquement normale tout comme les biopsies bronchiques. L'analyse cytologique du lavage broncho-alvéolaire (LBA) retrouvait une hypercellularité avec une formule normale. L'analyse microbiologique du LBA (bactériologie, virologie et parasitologie) était négative. Les explorations fonctionnelles respiratoires mettaient en évidence un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructive : la capacité pulmonaire totale (CPT) était à 4,78L soit 78% de la théorique, la capacité vitale forcée (CVF) à 3,82 L soit 106 % de la théorique, le volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) était à 2,55 L soit 90% de la théorique, le rapport de Tiffeneau était à 66% et le test de réversibilité aux bêta-2 mimétiques était négatif.

Dans ce contexte, une biopsie pulmonaire chirurgicale a été réalisée en mai 2005. L'examen histologique montrait la présence d'abondants dépôts éosinophiles amorphes extracellulaires dans les cloisons alvéolaires, la paroi des vaisseaux (artères et veines), la paroi des bronchioles et la plèvre (Fig. 2A et 2B). A leur contact, il existait une réaction à cellules géantes macrophagiques. Le rouge Congo était négatif. Un infiltrat plasmocytaire d'intensité modérée avec expression monotypique de la chaîne légère Kappa (hybridation *in situ*) accompagnait les dépôts (Fig. 2C). La microscopie électronique révélait le caractère non organisé des dépôts et leur aspect très denses aux électrons. En l'absence de fragment tissulaire congelé, le typage des dépôts n'a pu être réalisé de façon simple. C'est pourquoi, nous avons eu recours à une analyse protéomique qui a conclu à une forte prédominance de

chaînes légères Kappa (>95% des protéines de l'échantillon). Devant ce tableau de maladie à dépôts de chaînes légères à tropisme pulmonaire, un complément d'investigation a été réalisé: une biopsie ostéo-médullaire retrouvait une moelle pauvre sans infiltrat plasmocytaire tumoral, un bilan radiographique osseux normal, une immunoélectrophorèse sanguine et urinaire normale, un bilan cardiaque normal. En revanche, le dosage sanguin des chaînes légères Kappa, « free-lite », était augmenté avec un rapport Kappa/Lambda à 8,39 (normale comprise entre 0,26 et 1,65). De même, les glandes salivaires accessoires étaient le siège de dépôts identiques à ceux du poumon. Le diagnostic de maladie pulmonaire à dépôts de chaînes légères était alors retenu et un traitement par melphalan - dexaméthasone lui a été proposé mais malheureusement le patient a refusé le traitement et a été perdu de vue...

Il est ré-hospitalisé deux ans plus tard (juin 2007) en raison d'une aggravation respiratoire associée à une aggravation radiologique (figure 3A, B et C) avec de volumineuses lésions bulleuses apicales et une aggravation fonctionnelle avec une majoration du trouble ventilatoire sur un mode uniquement obstructif : un rapport de Tiffeneau à 40%, un VEMS à 1,66 L soit 59% de la théorique, une CVF à 4,12 L soit 117% de la théorique et une capacité de transfert du CO effondré à 42%. Un traitement par 12 cures de melphalan - dexaméthasone est réalisé entre juillet 2007 et août 2008 avec une efficacité moyenne : une stabilité clinique et fonctionnelle; une réponse biologique avec diminution du rapport Kappa/Lambda dosé à 3,2 et une aggravation radiologique sous la forme de lésions kystiques destructrices diffuses apicales. Ce patient a évolué vers l'insuffisance respiratoire chronique oxygène-requérante : la PaO<sub>2</sub> est à 61mmHg et la PaCO<sub>2</sub> à 44mmHg sous 3 L/min d'oxygène en février 2012. Le patient sera hospitalisé en mars 2012 pour encombrement bronchique. On mettra alors en évidence une colonisation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa* et *Entobacter cloacae*. Il décèdera finalement en avril 2012 de son insuffisance respiratoire chronique terminale.

## Discussion

Nous rapportons le quatrième cas de maladie kystique diffuse pulmonaire en rapport avec une maladie à dépôts de chaînes légères. En effet, les trois premiers cas décrits par Colombat et coll. concernaient 2 femmes et un homme plus jeunes que dans notre observation (60 ans) respectivement de 36, 33 et 20 ans qui présentaient un tableau clinique de maladie kystique diffuse d'aggravation rapide où les diagnostics supposés de lymphangioléiomyomatose (LAM) et d'histiocytose langerhansienne (ou HX) se sont révélés être des maladies à dépôts de chaînes légères. Les trois patients ont été transplantés et dans un cas le diagnostic a été réalisé en post-greffe sur la pièce de pneumonectomie. Deux patients sur 3 avaient des formes strictement pulmonaires et des dépôts au niveau des glandes salivaires ont été retrouvés dans un cas comme dans notre observation. Le dosage des chaînes légères ou « free-lite » était également élevé en pré-greffe dans un cas. La transplantation bi-pulmonaire a permis la guérison sans récurrence et la normalisation biologique (recul de 18 mois et 4 ans) dans 2 cas sur 3. Dans notre observation, le diagnostic a été obtenu sur une biopsie pulmonaire chirurgicale mais il peut être obtenu par fibroscopie car il existe un envahissement des voies aériennes. De plus est notée l'évolutivité des lésions avec une sémiologie tomodensitométrique initiale de pneumopathie interstitielle diffuse évoluant dans un second temps vers une atteinte kystique destructrice apicale.

Dans le cadre d'une maladie à dépôts de chaînes légères, les manifestations pulmonaires ne sont pas uniquement kystiques mais sont habituellement classées en 2 types : d'une part, l'atteinte nodulaire et, d'autre part, la forme diffuse au sein de laquelle est classé la forme kystique ; elle peut également se traduire de manière exceptionnelle par des ectasies bronchiques ou trachéales. La forme nodulaire a été décrite dans 12 cas (10 dans la revue de Bhargava et coll. auxquels s'ajoutent les 2 de la série de Rho) avec une légère prépondérance



masculine (7 hommes / 5 femmes). Le(s) nodule(s) est (sont) le plus souvent de découverte fortuite et peuvent être asymptomatique(s) et/ou récidiver. La taille est variable : du micronodule (1 à 2 mm) à la masse de 5 cm. Dans la grande majorité des cas, il existe une dyscrasie plasmatique sous-jacente (2 gammopathies monoclonales de signification indéterminée, 2 lymphomes lymphoplasmocytiques, 1 séropositif pour le VIH, 1 purpura thrombopénique idiopathique, un lymphome de MALT, une leucémie lymphoïde chronique (LLC) et 2 cas associés à un plasmocytome). L'atteinte respiratoire est isolée avec l'absence d'atteinte viscérale associée.

A l'opposé, 10 cas de forme diffuse sont répertoriés indépendamment des 3 formes kystiques : il s'agit d'une atteinte alvéolaire liée aux dépôts avec également une discrète prépondérance masculine. En revanche, l'atteinte poly-viscérale est fréquente (7 atteintes rénales et hépatiques, 6 atteintes cardiaques) et le pronostic est plus péjoratif. Dans 6 cas s'y associent un myélome multiple et dans un cas une LLC. En effet, sur le plan physiopathologique, il s'agit d'une production de chaînes légères d'immunoglobuline, le plus souvent Kappa, par des clones anormaux de lymphocytes B sur terrain de dysglobulinémie ou de désordres lymphoprolifératifs mais également en dehors de tout désordre hématologique comme dans notre cas.

A côté des formes pulmonaires, les présentations cliniques sont hétérogènes, fonction de l'organe atteint par les dépôts et du degré de dysfonction d'organe engendrée: l'atteinte rénale variée (protéinurie, hématurie, syndrome néphritique...) est quasiment constante avec une évolution vers l'insuffisance rénale terminale en l'absence de traitement. Viennent ensuite les atteintes cardiaques (arythmie, troubles de la conduction, dysfonction diastolique...) et hépatiques. Le traitement de cette affection rare repose sur des agents alkylants et des autogreffes de cellules souches; le taux de survie à 5 ans étant de l'ordre de 40%.

Dans notre observation, le diagnostic de certitude est histologique: l'histologie permet d'éliminer les autres MDNACLI ou son diagnostic différentiel principal qu'est l'amylose: Ils consistent en des dépôts extracellulaires éosinophiliques amorphes ou denses, nodulaires ou granuleux. L'immunoglobuline est caractérisée en immunohistochimie par l'utilisation d'anticorps, le plus souvent Kappa (*a contrario*, l'amylose présente des dépôts fibrillaires, se colorant au Rouge Congo et marqués par les anticorps anti-SAP; les dépôts le plus souvent de type Lambda). Ils peuvent être associés à des cellules lymphoplasmocytaires ou mono nucléées.

Sans la preuve histologique, le tableau radio-clinique ferait évoquer d'autres maladies kystiques pulmonaires : en premier lieu, l'emphysème qui peut se présenter sous la forme de volumineuses lésions bulleuses apicales. Puis, pourraient être évoqué les diagnostics d'HX ou LAM mais le terrain (homme non-fumeur) n'est pas en faveur. L'absence d'immunosuppression ou de maladie sous-jacente fait écarter le diagnostic de pneumonie interstitielle lymphoïde tout comme l'absence d'atteinte cutanée ou rénale fait écarter le syndrome de Birt-Hogg-Dubé .

Dans leurs travaux, Colombat et coll. ont expliqué les mécanismes de formation des kystes en mettant en évidence une surexpression de plusieurs métalloprotéinases matricielles (MMP-1, -2, -9 et -12 qui ont une activité élastolytique) par les macrophages au niveau de poumons atteints et une absence de détection de leurs inhibiteurs naturels (TIMP-1 et -2) ce qui induirait un déséquilibre protéases / antiprotéases se traduisant par une dégradation quasi complète de la matrice élastique extracellulaire au niveau alvéolaire, des vaisseaux et des petites voies aériennes .

En raison de certaines caractéristiques épidémiologiques (femmes jeunes; à l'opposé de notre observation), cliniques (atteinte respiratoire singulière et isolée) et thérapeutiques (guérison sans récurrence et normalisation biologique après transplantation), les même auteurs

se sont posés la question d'une entité clinico-biologique distincte et ont ainsi émis l'hypothèse d'une lymphoprolifération pulmonaire primitive : leurs résultats vont dans ce sens avec la mise en évidence d'un clone cellulaire B dans les poumons de 3 patients non retrouvés dans la circulation générale et que ces clones cellulaires non mutés partagent un récepteur stéréotypé IGHV4-34/IGKV1 sur les parties habituellement variables .

Nous rapportons un 4<sup>ème</sup> cas de maladie kystique diffuse en lien avec une maladie à dépôts des chaînes légères, entité distincte des manifestations pulmonaires habituellement décrites dans ces MDNACLI. Notre observation présente un intérêt, d'une part en raison des caractéristiques épidémiologiques différentes (homme de 60 ans), et d'autre part, en raison de l'évolutivité scannographique des lésions avec un recul de 8 années permettant d'apprécier l'évolution naturelle de cette maladie.

#### **Remerciements:**

Les auteurs tiennent à remercier le Dr Sylvie Caulet-Maugendre, du département d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU de Rennes, pour les iconographies ainsi que le Dr Magali Colombat du département d'anatomie et de cytologie pathologiques de l'hôpital Foch, Suresnes, pour son expertise.

**Intérêts en lien avec le thème du manuscrit :** aucun.

## Références

1. Randall RE, Williamson WC, Jr., Mullinax F, Tung MY, Still WJ. Manifestations of systemic light chain deposition. *Am J Med* 1976; 60: 293-299.
2. Pozzi C, D'Amico M, Fogazzi GB, Curioni S, Ferrario F, Pasquali S, Quattrocchio G, Rollino C, Segagni S, Locatelli F. Light chain deposition disease with renal involvement: clinical characteristics and prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1154-1163.
3. Cordier JF. [Pulmonary amyloidosis and non-amyloid immunoglobulin deposits]. *Rev Mal Respir* 2008; 25: 743-765.
4. Colombat M, Stern M, Groussard O, Droz D, Brauner M, Valeyre D, Mal H, Taille C, Monnet I, Fournier M, Herson S, Danel C. Pulmonary cystic disorder related to light chain deposition disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 777-780.
5. Colombat M, Gounant V, Mal H, Callard P, Milleron B. Light chain deposition disease involving the airways: diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Eur Respir J* 2007; 29: 1057-1060.
6. Bhargava P, Rushin JM, Rusnock EJ, Hefter LG, Franks TJ, Sabnis SG, Travis WD. Pulmonary light chain deposition disease: report of five cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 267-276.
7. Rho L, Qiu L, Strauchen JA, Gordon RE, Teirstein AS. Pulmonary manifestations of light chain deposition disease. *Respirology* 2009; 14: 767-770.
8. Furuya M, Nakatani Y. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathological features of the lung. *J Clin Pathol* 2012.
9. Colombat M, Caudroy S, Lagonotte E, Mal H, Danel C, Stern M, Fournier M, Birembaut P. Pathomechanisms of cyst formation in pulmonary light chain deposition disease. *Eur Respir J* 2008; 32: 1399-1403.

10. Colombat M, Mal H, Copie-Bergman C, Diebold J, Damotte D, Callard P, Fournier M, Farcet JP, Stern M, Delfau-Larue MH. Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor. *Blood* 2008; 112: 2004-2012.

## Légendes

**Figure 1 :** Pneumopathie infiltrante diffuse prédominante dans les lobes supérieurs associée à une micronodulation diffuse en radiographie conventionnelle (**A**). En coupes tomodensitométriques (**B et C**), condensations à contours flous péri-hilaires associées à des lésions kystiques minimales sous-pleurales et plages de verre dépoli.

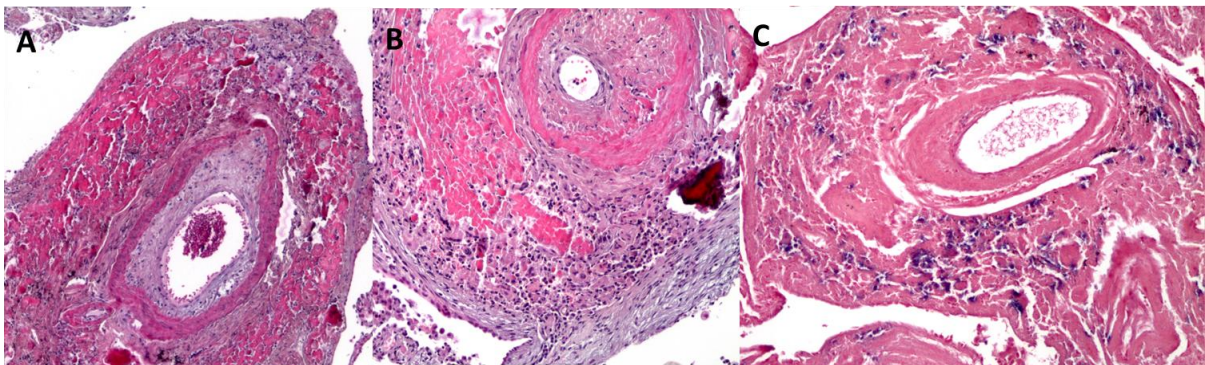
**Figure 2 :** Dépôts amorphes éosinophiliques péri-vasculaires en lien avec les dépôts non-amyloïdes d'immunoglobulines. HES aux grossissements 2,5 et 20 (**A et B**). Immunomarquage (aspect bleuté) des dépôts de chaîne légère Kappa par hybridation *in situ* (**C**).

**Figure 3 :** Evolution défavorable avec des lésions kystiques bi-apicales prédominantes à droites en radiographie standard (**A**). En tomodensitométrie, mise en évidence de lésions kystiques destructrices diffuses et bulleuses sous-pleurales associées à des condensations alvéolaires (**B et C**).

**Figure 1 :**



**Figure 2 :**



**Figure 3 :**

